

09 DEC 2004

PCT/CN03/00055

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 11 04

REC'D 26 MAR 2003

申 请 号： 02 1 34006.4

W.P.O. PCT

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种小面积反应器生物芯片

申 请 人： 成都夸常科技有限公司

发明人或设计人： 陈春生； 陈宁； 王建霞

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 崇 川

2003 年 3 月 13 日

## 权 利 要 求 书

---

1、 一种小面积多反应器生物芯片,其特征在于:

A、 基本结构包含至少一个用以形成多个反应器的探针板;

B、 所述的反应器为开放式反应器或非开放式流动反应器;

C、 所述的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值小于140平方毫米。

2、 根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:所述的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值为100—140平方毫米。

3、 根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:所述的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值为60—100平方毫米。

4、 根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:所述的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值为60平方毫米以下。

5、 根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:所述的反应器隔离结构所包围的探针板表面所形成的形状,主要是以内切椭圆为面积最大的内切曲线为边界的任何平面几何图形及其组合,或者是以内切圆为面积最大的内切曲线为边界的任何平面几何图形。

6、 根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:

所述的参与形成反应器的其它部件或结构的厚度大于0.7mm。

7、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片，其特征为：A、其包含有/或无专门划出的出液区或出液结构；B、其包含有或无出液口；C、包含有出液口的反应器，其出液口可以开在反应池的同一面的底面、侧面，还可以开在反应池的背面。

8、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片，其特征在于：所述的反应器内部或/和外部有通过液体自重、机械动力、亲水材料的亲水性、以毛细管现象为基础的吸水物质的吸水性和疏水材料的疏水性诸作用之一种或一种以上的联合作用来控制液相反应介质的流速、流向和流量的材料或/和控制装置。

9、根据权利要求1或7所述的小面积多反应器生物芯片，其特征在于：所述的吸水物质、疏水材料和亲水材料包含在或不包含在芯片出液和隔离结构中，所述的亲水材料包括硅、铝化合物等无机亲水材料、聚丙烯酰胺类化合物亲水材料、各种亲水涂料、天然高分子材料及其衍生物，所述的吸水物质包括各类有亲水表面的毛细管、纸类、膜类、含纤维或/和亲水无机化合物的固相多孔物质，所述疏水材料包括多种有机化合物及其纳米工艺制作的材料。

10、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片，其特征在于：所述的开放式生物芯片包括探针板、厚度大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件、进行连结或解除连结的以重力、弹力、螺钉或夹具提供的机械力、磁铁或电磁铁提供的磁力、胶粘剂提供的可解粘粘结力等之一种或一种以上的作用机制为基础来实现的非不可逆密

封装置。

11、根据根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征  
在于:所述的开放式生物芯片包括:探针板通过粘合剂连接一个厚度  
大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件,改变或不改变所述含有反  
应器隔离结构的部件的厚度,对所述含有反应器隔离结构的部件的厚  
度的减小,可以通过解除所述的粘合连接、或通过机械部分或完全地  
去除与探针板形成反应器的部件;所述解除粘合联接,是通过水溶  
液、乙醇或/和有机溶剂对连接胶粘剂的溶胀、溶解的物理化学作用,  
超声波的物理作用,机械力作用等之一种或一种以上的机制共同作用  
来进行解除所述的粘合连接;根据检测过程中某些步骤对芯片外形  
尺寸的需要,也可通过磨、切、削等之一种或一种以上的机械工艺来  
部分或完全地去除两面上与探针板形成反应器的部件。

12、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在  
于:所述的探针板的长宽比不低于3.125,宽度在只形成一列反应器  
时小9mm,其优选方案为3mm至8.5mm,形成二列或二列以上的反应器  
时小于25.0mm,优选方案为6mm至25.0mm,所述的探针板的厚度小于  
2.5mm,优选方案为小于或等于2.0mm。

13、权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征不在于:

A、至少在检测反应阶段所述生物芯片的外形尺寸在长度或/和宽  
度上大于探针板的相应尺寸;

B、所述生物芯片大于探针板的面积含有反应器的部分结构。

14、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征不在于:

检测反应和对检测结果进行识别读取的整个过程或部分步骤,一个以上的多个探针板或生物芯片通过嵌合、粘合、机械定位等方法联接成一个总宽度小于35mm的组合式生物芯片。

15、根据权利要求1所述的小面积多反应器生物芯片,其特征在于:其基片的材料包括所有可以较小的平均面积形成生物芯片反应器的材料:无机材料如玻璃、硅和硅化合物等,聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、尼龙及硝酸纤维素等有机高分子聚合物,以及表面覆盖有金、银等金属、金属化合物的有机材料。

# 说明书

---

## 一种小面积反应器生物芯片

### 所属技术领域：

本发明涉及一种多反应器生物芯片，特别是一种小面积反应器的开放式生物芯片或非开放式流动生物芯片。这种小面积反应器生物芯片的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值小于目前同类生物芯片的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值的最小值(140平方毫米)、甚至小于75.0平方毫米乃至小于60平方毫米。

### 背景技术

生物芯片有着广泛的应用范围，包括：基因表达检测、基因筛选、药物筛选、疾病诊断治疗、环境监测和治理、司法鉴定等领域。在本发明中生物芯片也简称芯片，是一种定性和 / 或定量的检测产品，其原理是将微量探针以可寻址的方式固定在固相载体表面上，使其在微量检测的条件下与生物样品中的目标分子发生特异反应，然后再利用外部设备或肉眼对特异反应的结果进行读取。在本发明中，生物芯片中经过活化处理、用作固定探针的固相载体的部件被定义为基片。

生物芯片的核心是其上的反应器。本发明中的生物芯片的反应器的定义为：生物芯片中固定有探针阵列，在检测时与目标物发生特异

性反应的场所及与其连通的其它相关结构。本发明中的生物芯片的探针,包括所有可以以可寻址的方式固定在固相载体上的具有生物活性的物质(包括DNA、多肽、蛋白质、细胞、组织等生物成分)。在本发明中,基片被定义为生物芯片中用作固相载体固定探针阵列的部件或结构;探针板被定义为生物芯片中通过在基片上固定探针阵列形成的部件或结构。在本发明中,按照生物芯片上反应器的数目  $n$ ,生物芯片被定义为单反应器生物芯片( $n=1$ )和多反应器生物芯片( $n$  等于或大于 2)。

本发明中,按照检测过程中所加入的液相介质能否在反应器中定向流动,反应器被定义为流动反应器和非流动反应器;以流动反应器和非流动反应器为特征的生物芯片被分别定义为流动生物芯片和非流动生物芯片。

本发明中,按照反应器探针阵列上方在整个检测过程中是否开放,将反应器分别定义为开放式和非开放式反应器;以此反应器为特征的生物芯片,被分别定义为开放式和非开放式生物芯片。

生物芯片反应器通常同时具有上述几种反应器的性质。本发明中,这些反应器被定义为以其所具有的全部性质为共同特征的反应器,以此反应器为特征的生物芯片也被同样地定义。例如:如果在检测过程中探针阵列上方为无覆盖开放结构,所加入的液相介质能在反应器中定向流动,则该反应器被定义为开放式流动反应器,相应的生物芯片被定义为开放式流动生物芯片,或简称开放式流动芯片;其它以次类推。

生物芯片的现状如下：

### 1, 非流动生物芯片

非流动生物芯片包括非开放式非流动生物芯片和开放式非流动芯片，目前最广泛使用的是开放式非流动芯片。

目前的开放式非流动芯片是单反应器开放式非流动芯片，一个例子是以显微镜载玻片为基础，经活化、点样制成、无其它新增结构的芯片。其优点是结构简单，点样和扫描操作均简便易行，部分操作还可在外力推动下的介质流动状态下进行（例如喷液清洗）。此种芯片的缺点是当探针种类较少、探针阵列较小时，例如肽芯片或蛋白质芯片的情况，由于一个反应器只需固定数量不多的探针（例如几个至几百个），单反应器芯片就显得效率太低，加大了生产和检测成本，这种情况下生物芯片的实际应用受到了很大限制。

为了提高效益，生产商和科技工作者对这类芯片进行了很多改进，例如把单开放式非流动芯片发展为多开放式非流动芯片。目前市场上的多开放式非流动反应器芯片的基本结构为：在一块基片上以高度小于1.0mm的隔离区形成几到几十个圆形或方型的开放式反应器。此一开放式反应器有加液区和反应区，但无出液区。检测时，由于无出液区，反应介质不可以被置于定向流动状态，因而不能进行连续操作，芯片效率仍待进一步提高。此外，也是由于无出液区，开放式反应器隔离区如太低会出现相邻反应器之间的交叉污染，如其太高又不能利用目前使用比较普遍的芯片扫描仪进行阅读。针对这一问题，我们发明了《一种可装拆使用的生物芯片》（专利申请号02113540.1），



在检测时，装上一足够高的反应器隔离装置以防交叉污染，扫描时拆掉隔离装置以适应扫描仪要求。

非开放式非流动多反应器生物芯片的另一个例子是《多样品微阵列生物芯片》（专利申请号01112783.X）。其探针阵列，固定在一个不反应时为开放式、反应时为没有进出口的密闭反应器中。这种芯片在加样后使用聚酯薄膜单面胶材密闭原来开放的反应器，出样、洗涤前需撕除密闭材料，然后加样、再密闭、反应、再去除密闭，如此反复至检测反应完成，操作非常复杂。这种芯片不包含在本发明中的特征芯片（开放式芯片或非开放式流动芯片）中。

## 2. 流动生物芯片

流动生物芯片包括非开放式流动生物芯片和开放式流动生物芯片。

### 1) 非开放式流动生物芯片

#### ①一维非开放式流动芯片

一维芯片是将探针固定在线型固相载体上形成的芯片。其例子包括毛细管生物芯片装置（公告号为CN 2583395Y）和微通道

（microchannel）生物芯片。微通道芯片是在芯片片基上制成通常尺寸为：宽度小于0.05mm，深度小于0.025mm的微通道，再将探针固定于微通道中，然后加入样品并使其流过微通道的探针区，最后采用相应的信号检测系统读取反应结果。微通道生物芯片的一个例子是

Caliper Technologies Inc. 公司（[www.caliper.com](http://www.caliper.com)）的检测用生物芯片，该芯片用玻片作基片，采用光刻和蚀刻技术在基片上刻蚀出微

13

通道，将探针固定于微通道中。芯片上有多个开放的储液池，储液池由微通道进行连接。微通道芯片的优点是灵敏度高、速度快。其缺点是：1)，生产过程中需先刻蚀出微通道，点上探针，然后再进行微通道密封制作，其构造复杂，工业化生产难度非常大；2)，检测时液体流速需用专门精密设备控制，例如电渗透装置，等；3)，反应完成后，由于固定的探针分子在其内表面，对于某些检测例如荧光标记物检测，不能直接使用普通芯片扫描仪读取结果。

## ②二维非开放式流动芯片

二维芯片，即探针分布在平面固相载体上形成 $2 \times 2$ 以上个点的阵列的芯片。二维非开放式流动芯片，可以举我们已申请的一项发明《一种包含有封闭式反应器的探针板及其应用》（专利申请号0211364.8）为例。这种二维封闭式流过芯片的基本特征是探针阵列被固定在一个有进、出口的封闭式反应器的平面上，反应等操作可以在介质流动的状态下连续地进行，直至反应全部完成。

三维芯片，即探针固定在于芯片顶面上形成的三维结构中形成的芯片。一个例子是在一块载玻片顶面上固定很多个加有捕捉分子的微小聚乙烯酰胺凝胶条构成的“芯片”，每个凝胶条可用于靶DNA，RNA和蛋白质的分析。

## 2)，开放式流动生物芯片

液体介质能连续流动进行反应、清洗，反应结果通过探针阵列上方无覆盖开放结构被外部设备直接读取的开放式流动生物芯片，一个例子为我们发明的《一种流动生物芯片及其使用方法》（专利申请号：

02133622.9)。这种芯片克服了非开放式芯片的结构和操作复杂性，开放式芯片的介质非流动性的缺点，尽可能多地发挥了流动芯片的介质可流动性，开放式非流动芯片的结构简单性和扫描简易性的优点，提高了检测灵敏度、减少了操作时间和降低了芯片单位反应器的生产成本和检测成本。

尽管上述各种生物芯片各有很多优点，但是目前所有以固体基片为探针分子载体的生物芯片，其经典尺寸(75.0mm×25mm)的基片只能形成通常8个、最多不超过16个反应器，即每个反应器在基片固定探针的面上所占平均面积大于140平方毫米。在检测样品中目标物种类不多，例如小于100种，从而每个反应器中固定的探针种类不多的情况下，通常决定芯片成本的正是每个反应器在基片固定探针的面上所占平均面积。这种情况下基片有效面积的利用效率尚待提高。

#### **发明内容：**

本发明的目的在于提供一种小面积反应器的开放式生物芯片或非开放式流动生物芯片，是一种可以在基片表面上形成尽可能多的反应器的生物芯片，以降低单位检测所需生物芯片的成本及提高检测效率。

本发明的目的是这样实现的：

通过利用可以形成多个反应器的探针板而不是单反应器的探针板以减小操作复杂性提高可行性和尽可能优化参与形成反应器的其它部件或结构，以使生物芯片每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值最小化。

本发明的特征在于：

A、基本结构包含至少一个用以形成多个反应器的探针板，有/或无其它通过不可逆的或非不可逆的方式联接的参与形成反应器的其它部件或结构；

B、所述的反应器为开放式反应器或非开放式流动反应器；

C、所述的每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值小于140平方毫米。

本发明所述参与形成反应器的结构和部件的例子包括：隔离结构、加样结构、出液结构、通道、检测池、定位装置、定距装置、动力装置、液体流速形成和控制装置、分离装置等。

本发明中的小面积反应器生物芯片还可以具有以下特征：其每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值小于100平方毫米，即一个经典尺寸(75.0mm×25mm)的基片可以形成最少25个反应器。

本发明中的小面积反应器生物芯片还可以具有以下特征：其每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值小于60平方毫米，即一个经典尺寸(75.0mm×25mm)的基片可以形成最少30个反应器。

本发明所述的反应器隔离结构所包围的探针板表面所形成的形状，主要是以内切椭圆为面积最大的内切曲线为边界的任何平面几何图形及其组合，或者是以内切圆为面积最大的内切曲线为边界的任何平面几何图形。

本发明所述的参与形成反应器的其它部件或结构的厚度大于0.7mm。

本发明所述的小面积多反应器生物芯片，其反应器的特征为：A、其包含有/或无专门划出的出液区或出液结构；B、其包含有或无出液口；C、包含有出液口的反应器，其出液口可以开在反应池的同一面的底面、侧面，还可以开在反应池的背面。

本发明所述的反应器中有通过液体自重、机械动力、亲水材料的亲水性、以毛细管现象为基础的吸水物质的吸水性和疏水材料的疏水性诸作用之一种或一种以上的作用的联合作用来控制了相应流速、流向和流量的液相反应介质，以避免提高检测效率、避免交叉污染。

本发明所述的吸水物质、疏水材料和亲水材料包含在或不包含在芯片出液结构中，所述的亲水材料包括硅、铝化合物等无机亲水材料、聚丙烯酰胺类化合物亲水材料、各种亲水涂料、天然高分子材料及其衍生物，所述的吸水物质包括各类有亲水表面的毛细管、纸类、膜类、含纤维或/和亲水无机化合物的固相多孔物质，所述疏水材料包括多种有机化合物及其纳米工艺制作的材料。利用所述这些作用，可以限制液相反应介质的移动（例如疏水材料的疏水性）或形成和加快液相反应介质的移动（例如出液结构中以毛细管现象为基础的吸水物质的吸水性），从而控制液相反应介质的移动，以避免生物芯片上小反应器之间交叉污染，有利于减小反应器隔离结构占有基片面积，从而减小生物芯片每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面

积的平均值。

本发明所述的开放式生物芯片包括探针板、厚度大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件、进行连结或解除连结的以重力、弹力、螺钉或夹具提供的机械力、磁铁或电磁铁提供的磁力、胶粘剂提供的可解粘粘结力等之一种或一种以上的作用机制为基础来实现的非不可逆密封装置。为在避免反应器之间交叉污染的条件下减小反应器隔离结构占有基片面积，从而减小生物芯片每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值，本发明中的小面积反应器生物芯片，可以是可拆装的生物芯片。即其探针板与一个厚度大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件之间，可根据需要进行联结或解除联结。这类可拆装的小反应器芯片通常包括探针板、反应器隔离结构及其对探针板密封的非不可逆密封装置。所述非不可逆密封装置为以重力、弹力、螺钉或夹具提供的机械力、磁铁或电磁铁提供的磁力、胶粘剂提供的可解粘粘合力等之一种或一种以上的作用机制为基础的装置（见我们发明的《一种可装拆使用的生物芯片》，专利申请号02113540.1）。

本发明所述的开放式生物芯片包括：探针板通过粘合剂连接一个厚度大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件，改变或不改变所述含有反应器隔离结构的部件的厚度，对所述含有反应器隔离结构的部件的厚度的减小，可以通过解除所述的粘合连接、或通过机械部分或完全地去除与探针板形成反应器的部件；所述解除粘合联接，是通过水溶液、乙醇或/和有机溶剂对连接胶粘剂的溶胀、溶解的物理化学作用，超声波的物理作用，机械力作用等之一种或一种以上的机制共

同作用来进行解除所述的粘合连接；根据检测过程中某些步骤对芯片外形尺寸的需要，也可通过磨、切、削等之一种或一种以上的机械工艺来部分或完全地去除两面上与探针板形成反应器的部件。

本发明所述的任一探针板的长宽比不低于3.125，宽度在只形成一列反应器时小9mm，其优选方案为3mm至8.5mm，形成二列或二列以上的反应器时小于25.0mm，优选方案为6mm至25.0mm，所述的任一探针板的厚度小于2.5mm，优选方案为小于或等于2.0mm。

本发明所述生物芯片至少在检测反应阶段，其生物芯片的外形尺寸在长度或/和宽度上大于探针板的相应尺寸。所述生物芯片大于探针板的面积含有反应器的部分结构，如出液区，和/或不属于反应器的其它结构，如作为探针板的载体，作为操作时夹持的部分和制作标识的部分

本发明在检测反应和对检测结果进行识别读取的整个过程或部分步骤，一个以上的多个探针板或生物芯片通过嵌合、粘合、机械定位等方法联接成一个总宽度小于35mm的组合式生物芯片。

本发明所述的基片的材料包括所有制成片（膜）状被活化后可形成上述小反应器的材料：无机材料如玻璃、硅和硅化合物等，聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、尼龙及硝酸纤维素等有机高分子聚合物，以及表面覆盖有金、银等金属、金属化合物的有机材料。

本发明中的小面积反应器生物芯片上的反应器的隔离结构可以具有一致的高度，例如通过印刷、喷涂等工艺直接固定在基片上的厚度均匀的疏水材料在可以控制液相反应介质的移动速度的情况下，即

使较薄(例如0.6mm)或/和较窄(例如小于3mm)的反应器的隔离结构仍然可避免反应器之间交叉污染。本发明中的小面积反应器生物芯片上的反应器的隔离结构也可以不具有一致的高度,其各个反应器出液区包含有沟槽等引水结构或/和亲水材料或/和以毛细管现象为基础的吸水物质等有助于形成和控制流速的材料或结构;亲水材料包括含有硅化合物粒子、聚丙烯酰胺、各种亲水涂料、天然高分子材料及其衍生物。以毛细管现象为基础的吸水物质包括各类有亲水表面的毛细管、纸类、膜类、固相多孔物质、含天然或合成纤维或/和亲水无机化合物的固相多孔物质。

为在避免反应器之间交叉污染的条件下减小反应器隔离结构占有基片面积,从而减小生物芯片每个反应器所占用的探针板上固定探针的一面的面积的平均值,本发明中的小面积反应器生物芯片,其探针板可通过粘合剂连接一个厚度大于0.7mm的含有反应器隔离结构的部件。为满足检测中的某些步骤,例如荧光扫描,对芯片外形尺寸的要求,可通过水溶液、乙醇或/和有机溶剂对连接胶粘剂的溶胀、溶解的物理化学作用,超声波的物理作用,机械力作用等之一种或一种以上的作用共同作用来解除所述的粘合剂联接,或通过磨、切、削等之一种或一种以上的机械工艺来部分或完全地切除经粘合剂连接在探针板上的部件。为避免在改变芯片外形尺寸时出现探针板断裂的情况,可以使用厚度大于1.0mm,例如2.0mm的基片来制作芯片。

为了尽可能优化利用基片面积,本发明中的小面积反应器生物芯片其外形尺寸在长度或/和宽度上大于探针板的相应尺寸。例如可以



延长含有反应器隔离结构的有机聚合物部件, 使其超出探针板长度, 超出部分可作为标识制作和操作时夹持等用, 以代替现有芯片中这些用途占用基片面积的现象。

本发明中的小面积反应器生物芯片, 在检测反应和对检测结果进行识别读取的整个过程或部分步骤, 一个以上的多个探针板或生物芯片可通过嵌合、粘合、机械定位等方法联接成一个总宽度小于35mm的组合式生物芯片, 以提高效率。例如, 检测反应完成后, 通过解除粘接而获得的叁个尺寸为75.0mm×8.3mm×1.0mm, 或两个尺寸为75.0mm×12.5mm×1.0mm的探针板, 可以将它们嵌合在一个尺寸为75.0mm×25.0mm×1.0mm的矩形槽中, 再进行扫描。

本发明中的小面积反应器生物芯片, 同现有的生物芯片比较, 有如下优点:

- 1) 更好地利用了基片的有效面积;
- 2) 同样面积的基片可以制作更多反应器;
- 3) 降低了单位反应器成本;
- 4) 可以提高检测反应结果的识别读取(例如扫描)效率。

附图及图面说明:

其中:

1: 探针板, 2: 反应池, 3: 反应区, 4: 加液口, 5: 加液区  
6, 出液沟, 7: 出液口, 8: 检测池, 9: 隔离沟, 10: 隔离区

图1一种8个小反应器封闭式流动生物芯片实施例

图2一种16个小反应器开放式非流动生物芯片

图3一种16个小反应器开放式流动生物芯片实施例

图4一种16个小反应器可装拆生物芯片实施例 其中：图中所示为机械固定的小反应器可装拆生物芯片的上下夹板，上夹板中的黑色部分为橡胶密封部分，使用时避免反应器中的液体泄漏。

图5一种32个小反应器可解粘生物芯片实施例

图6几种种32反应器开放式流动生物芯片，其中：图中的生物芯片是在已加工有反应池孔、出液通道的成型的黑色聚四氟乙烯板的预留槽中粘合上固定了探针的玻片而成。每一个反应池为一个反应器。

图7一种16个小反应器的带检测池的非开放式流动生物芯片图例，其中：图中的生物芯片是在有反应池孔、检测池、加液口、出液口和通道的黑色聚酯板的预留槽中粘合上固定了探针的玻片而成。

图8多种小反应器开放式生物芯片图例，其中：图中的生物芯片是在固定了探针的一端有一段或无毛玻璃的玻片上粘合有圆或方孔的黑色聚酯片而成。每一个反应池为一个反应器，反应器之间的隔离区表面有疏水涂层。

**具体实施方式：**

**实施例1，一种8个小反应器的封闭式流动生物芯片的实施例**

本例中的生物芯片的结构见图1，芯片中间有一块固定有探针的尺寸为75.0mmX5mm的探针板（图中虚线部分），探针板上固定探针面粘贴上一块其上有8套反应池和进出液槽的黑色成型塑料板，芯片有8个独立的反应器，每一个反应器包括一个长径为5mm、短径为3mm

的椭圆反应池和独立的进出通道，隔离区上涂有疏水材料。进出口使用前由单面不干胶封闭。使用时，只需将所用的反应器出入口部分的不干胶贴揭下即可。加样和洗涤使用配套的专用加样设备或多头加样枪进行。将反应器放在专用夹具中，芯片出口下紧贴吸水材料或接液容器。在同时使用8个反应器时，在每一个加样口中按照设定的速度加入定量的样品，样品中的目标分子结合在包被的捕捉分子上，洗去未结合的样品成分，加入罗丹明标记的亲合分子，定量的罗丹明标记的分子结合在被捕捉的目标分子上，反应完成后，揭掉探针板两面粘贴的成型塑料片，用荧光扫描仪或CCD器件进行检测，计算机处理后得到定性和定量的检测结果。

## 实施例2，一种16个小反应器无出液沟槽的开放式生物芯片的实施例

本例中的生物芯片的结构见图2，芯片中间有一块固定有16个探针阵列的尺寸为75.0mmX5mm的探针板(图中虚线部分)，探针板粘贴在一块有反应池孔的黑色成型塑料板上，每一个反应器只包括一个直径3mm的反应池，隔离区涂有疏水材料。使用时，加样和洗涤使用配套的专用加样设备或多头加样枪进行。使用操作与ELISA微孔板相似，在每一个反应池中加入定量的样品，样品中的目标分子结合在包被的捕捉分子上，洗去未结合的样品成分，加入罗丹明标记的亲合分子，定量的罗丹明标记分子结合在被捕捉的目标分子上，用荧光扫描仪或CCD器件进行检测，计算机处理数据得到定

性和定量的检测结果。

### 实施例3，一种16个小反应器有出液沟槽的开放式生物芯片的实施例

本例中的生物芯片的结构见图3，芯片中间有一块在确定位置固定有探针的尺寸为75.0mmX8.3mm的探针板，探针板粘贴在一块上有16个直径为1.5mm的加液区、16个直径为4mm的反应池孔和出液槽的黑色成型ABS塑料板。每一个反应器包括一个加液区、反应池和出液沟、隔离沟。使用时，将反应器放在专用的操作夹具中，使其出液口紧贴吸水材料和接液容器。加样、加洗涤液和荧光标记物时，使用配套的专用加样设备或多通道加样枪进行。在检测时，在每一个加样区中按照设定的速度加入定量的样品，样品流向反应池，样品中的目标分子结合在包被的捕捉分子上，洗去未结合的样品成分，加入罗丹明标记的亲和分子，定量的罗丹明标记分子结合在被捕捉的目标分子上，揭去塑料板即可用荧光扫描仪或CCD器件进行检测，计算机处理数据得到定性和定量的检测结果。

### 实施例4，一种16个小反应器可拆装的生物芯片的实施例：

本例中的生物芯片的结构为一块尺寸为75.0mmX8.3mm玻璃探针板和两块机械固定板，机械固定板的结构见图4，由两块聚酯材料板制成，其中一块上有16个直径为4mm的小反应池孔和加液区形状的孔。两块有机材料板中间的确定位置固定探针板，形成16个独

立的反应器，每一个反应器为一个反应池、一个加液区和一条出液沟。反应池、加液区和出液沟由单面橡胶隔（图四中黑色的部分）封闭。使用操作与实施例3基本相同，只是在扫描前去掉固定的两块机械固定板即可。

#### 实施例5，一种32个小反应器可解粘的生物芯片的实施例：

本例中的生物芯片的结构见图5，图中的生物芯片是在已加工有反应池孔、出液通道的成型的黑色聚四氟乙烯板的预留槽中粘合上固定了探针的玻片而成。每一个反应池为一个反应器，反应器之间的隔离区表面有疏水涂层。探针板的尺寸为75.0mmX12.5mm，固定有32个探针阵列，同开有两列各有16个孔和相应通道的黑色聚四氟乙烯成型塑料板构成32个长为4.5mm、宽为3mm的小反应器可解粘的生物芯片，每一个反应器包括一个反应池和一条出液通道。固定探针板时使用一种专门的粘合剂，这种粘合剂能将探针板和成型塑料板牢固地固定在一起，能承受超声波清洗和各种反应液的浸泡而不脱落，但当反应完成后，却能使用不大的力使之剥落。该芯片的加样和洗涤可使用配套的专用设备或多头加样枪进行。将反应器放在专用操作夹具中，使其出液口紧贴吸水材料和接液容器。在使用时，在每一个反应池顶端按照设定的速度加入定量的样品，样品沿着加液通道底面向下流动，样品中的目标分子结合在包被的捕捉分子上，洗去未结合的样品成分，加入罗丹明标记的亲和分子，定量的罗丹明标记分子结合在

被捕捉的目标分子上，稍用力将成型塑料板的两端向上扳，成型塑料板与探针扳即可分开，即可用荧光扫描仪或CCD器件进行检测，计算机处理数据得到定性和定量的检测结果。

# 说明书附图

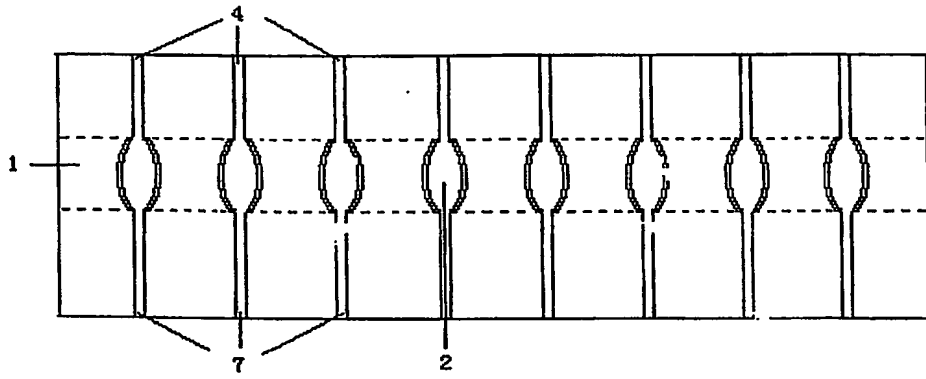


图1

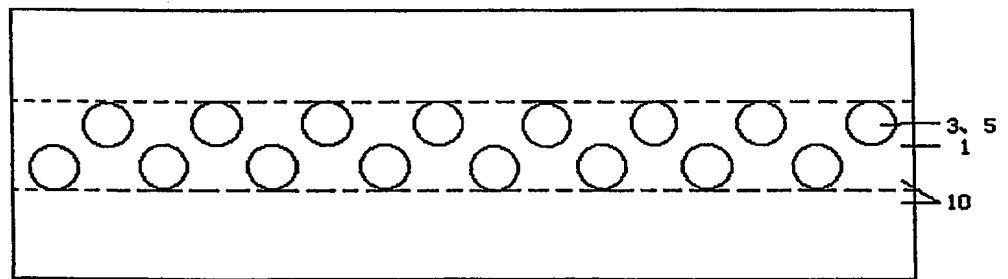


图2

# 说明书附图

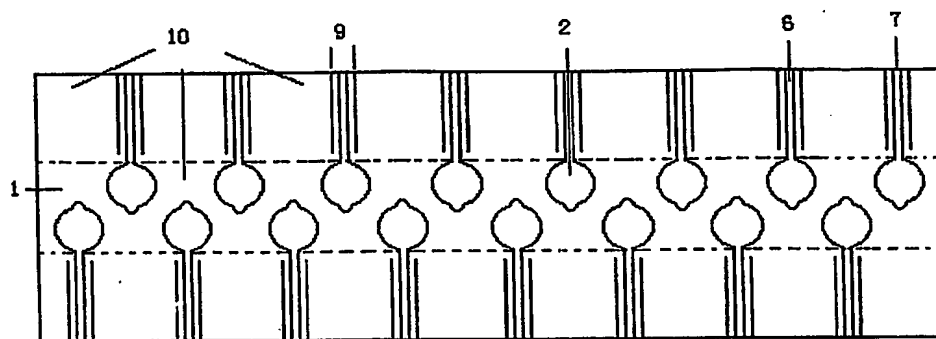


图3

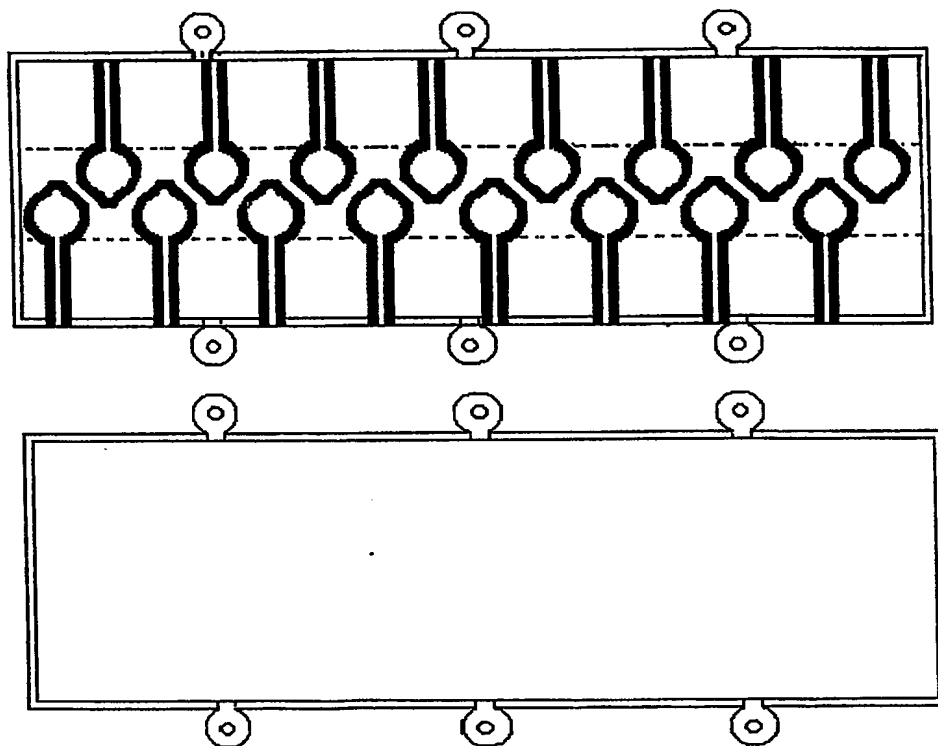


图4



# 说明书附图

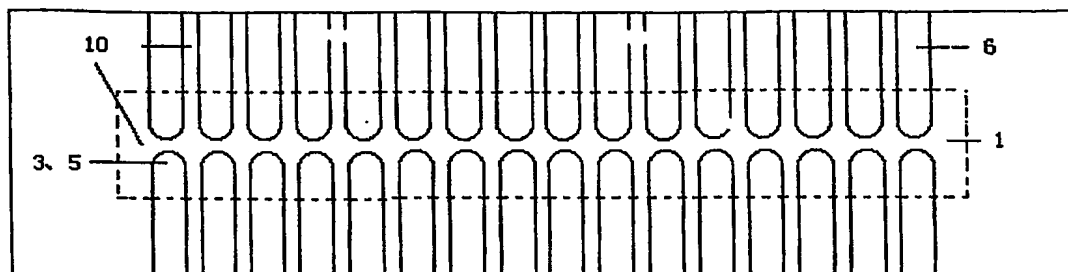


图5

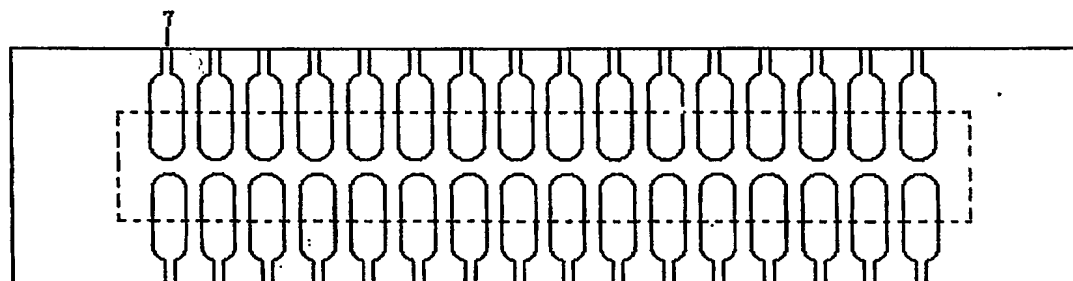
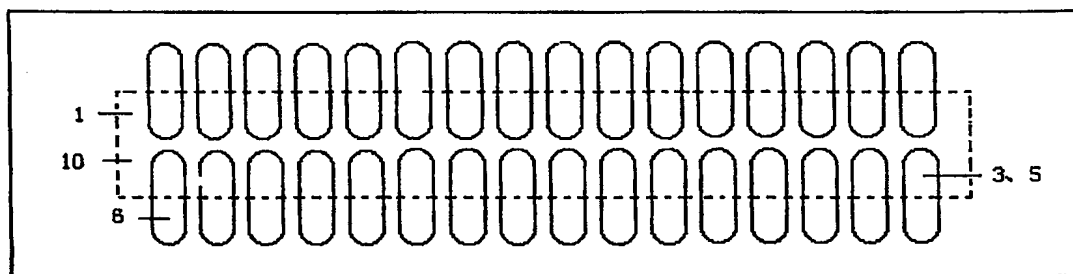


图6

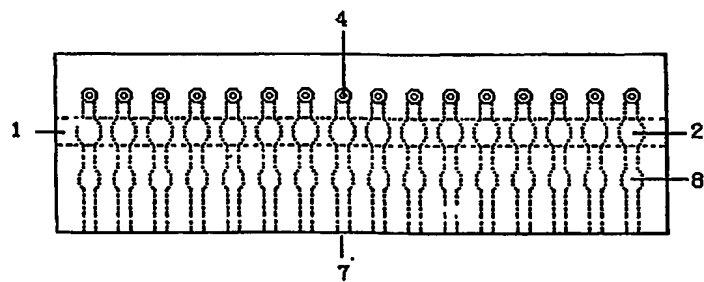


图7

# 说明书附图

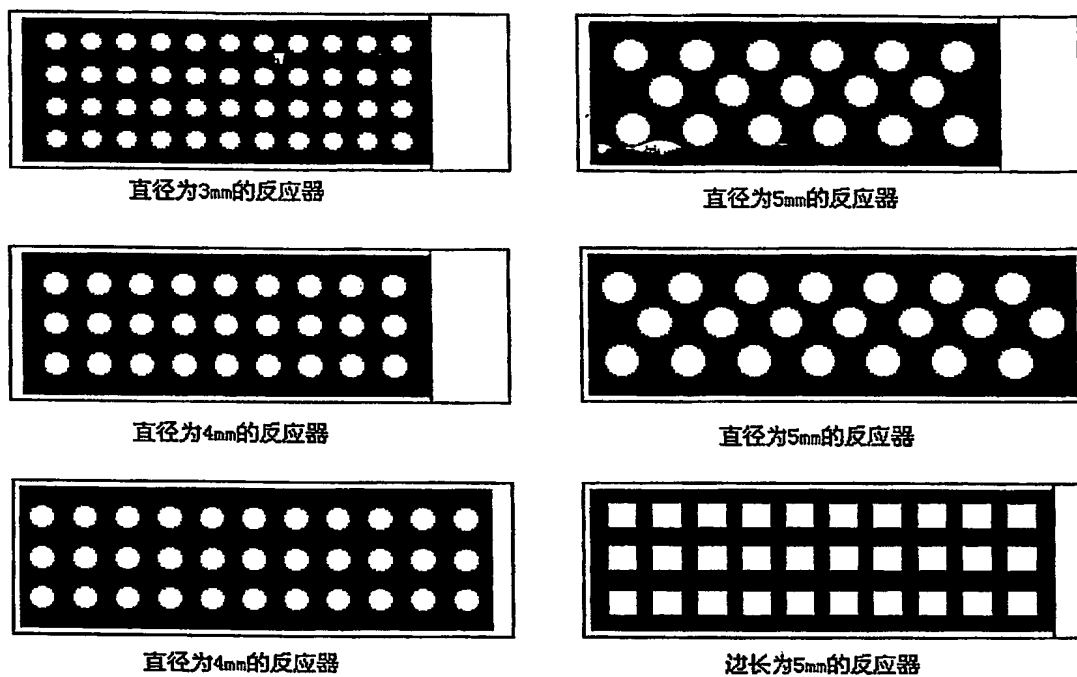


图8